

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE ÜBERPRÜFUNG DES MAKARITESTS
ALS SEROLOGISCHE NACHWEISREAKTION FÜR
CARCINOMANTIGEN; SEINE ZUVERLÄSSIGKEIT ALS
KREBSTEST UND SEINE BRAUCHBARKEIT FÜR
DIE KLINISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK

Frank Trommer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE ÜBERPRÜFUNG DES MAKARITESTS
ALS SEROLOGISCHE NACHWEISREAKTION FÜR
CARCINOMANTIGEN; SEINE ZUVERLÄSSIGKEIT ALS
KREBSTEST UND SEINE BRAUCHBARKEIT FÜR
DIE KLINISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Frank Trommer
aus Zwickau/Sachsen

München 1965

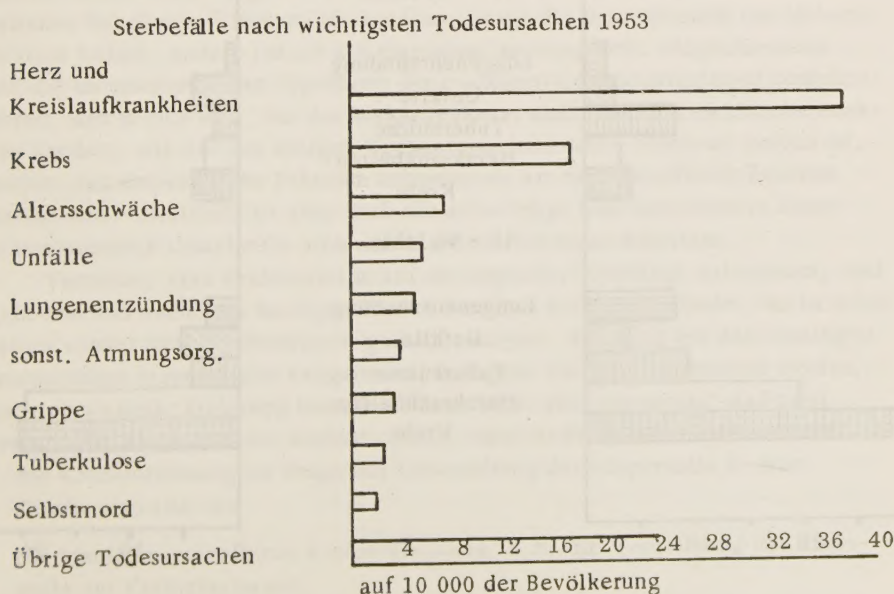
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. R. ZENKER

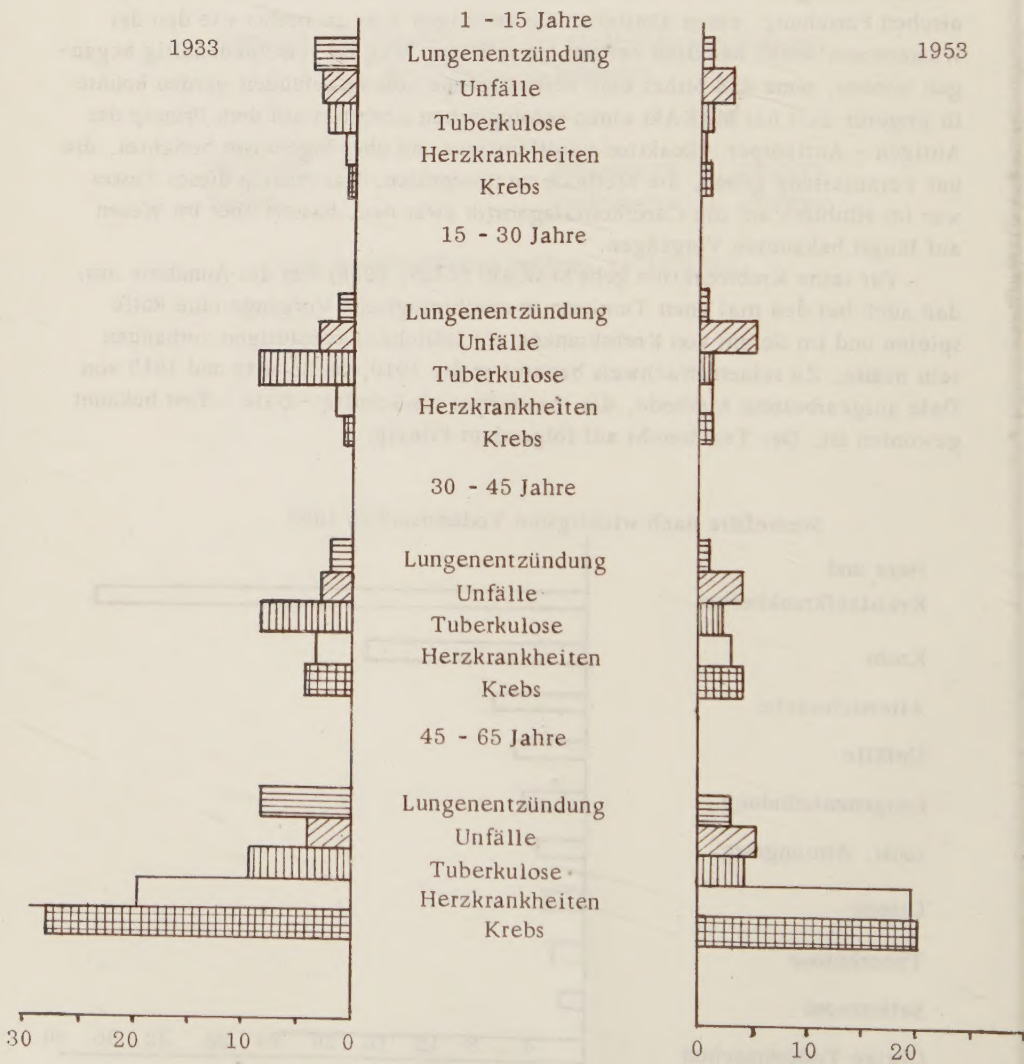
Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1965

Eine Statistik aus dem Jahre 1955 (Abbildung 1) über die Todesursachen in Westdeutschland zeigt, daß die bösartigen Geschwülste unter allen Todesursachen die zweite, bei den Jahrgängen zwischen 45 und 65 Jahren sogar die erste Stelle einnehmen. Dabei ist bis heute Voraussetzung für eine erfolgversprechende Therapie die rechtzeitige und damit frühzeitige Erkennung der Geschwulsterkrankung. Zur Erreichung dieses Zieles war es deshalb immer ein Wunschtraum der medizinischen Forschung, einen ähnlichen zuverlässigen Test zu finden wie den der Wassermann'schen Reaktion bei der Lues. Dieser Weg ist verschiedenartig begonnen worden, ohne daß bisher eine befriedigende Lösung gefunden werden konnte. In jüngerer Zeit hat MAKARI einen serologischen Krebstest auf dem Prinzip der Antigen - Antikörper - Reaktion veröffentlicht und über Ergebnisse berichtet, die uns Veranlassung geben, die Methode zu überprüfen. Das Prinzip dieses Testes war im Hinblick auf die Carcinomdiagnostik zwar neu, basiert aber im Wesen auf längst bekannten Vorgängen.

Für seine Krebsreaktion geht MAKARI (1955, 1958) von der Annahme aus, daß auch bei den malignen Tumoren immunbiologische Vorgänge eine Rolle spielen und im Serum von Krebskranken ein lösliches Krebsantigen vorhanden sein müßte. Zu seinem Nachweis benutzt er die 1910 von Schultz und 1913 von Dale ausgearbeitete Methode, die inzwischen als Schultz - Dale - Test bekannt geworden ist. Der Test beruht auf folgendem Prinzip:



Die wichtigsten Todesursachen in verschiedenen Altersgruppen, Sterbefälle auf 10 000 Lebende der jeweiligen Altersgruppe:



Uterushörner eines gegen Eiweiß sensibilisierten Meerschweinchens kontrahieren sich, wenn sie mit einem gleichartigen Eiweiß in Kontakt gebracht werden. MAKARI glaubt, daß im Blut von Krebskranken ein lösliches Krebsantigen ist. Nach Sensibilisierung eines Meerschweinchens mit Carcinomgewebe sollen sich deshalb die Uterushörner bei Zugabe von Serum Krebskranker kontrahieren. Wenn hingegen Serum von anderen Kranken bzw. von Gesunden hinzugefügt wird, soll diese Reaktion ausbleiben. MAKARI sensibilisiert deshalb Meerschweinchen mit Gewebe von bösartigen Geschwülsten und testet dann die Uterushörner dieser Tiere nach der von Schultz und Dale angegebenen Methode. Bei diesem Versuch werden die vorher sensibilisierten Uterushörner erst gegen normales menschliches Bluteiweiß desensibilisiert und anschließend mit dem Serum eines Patienten zusammengebracht, bei dem eine Krebserkrankung bestätigt oder ausgeschlossen werden soll. Ist der betreffende Patient an einer bösartigen Geschwulst erkrankt, so müßte es, wenn die oben dargelegten Überlegungen zutreffen, erneut zu einer Kontraktion der Uterushörner kommen. Ist der Patient dagegen an einer anderen Krankheit erkrankt oder gesund, so müßte die Reaktion ausbleiben.

Mit dem beschriebenen Krebstest erreichte MAKARI in seiner ersten Versuchsreihe auf Grund seiner Angaben ein sehr günstiges Ergebnis. In 96,8 % von histologisch gesicherten bösartigen Geschwülsten ist das Ergebnis der Reaktion bei ihm richtig positiv, und nur in 4,8 % bei nicht Krebskranken ist das Ergebnis auch positiv, also falsch positiv (die Erklärung für die Bezeichnung "richtig positiv" und "falsch positiv" folgen weiter unten bei der ausführlichen Versuchsbeschreibung). Damit wären mit dem sogenannten Makaritest die von DUNN und GREENHOUSE aufgestellten Mindestforderungen für eine brauchbare Geschwulstreaktion erfüllt. Inzwischen haben von mehreren Nachprüfern einige die Brauchbarkeit der Makarireaktion bejaht, andere jedoch die Ergebnisse angezweifelt. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Untersucher darauf zurückzuführen, daß es sich evtl. bei der Makarireaktion nicht um eine spezifische Reaktion handelt, wie das von einigen Nachuntersuchern schon vermutet worden ist, sondern daß unspezifische Faktoren unbekannter Art eine spezifische Reaktion vortäuschen. Vielleicht ist aber auch die aufwendige und komplizierte Untersuchungstechnik Ursache für jene auseinanderweichenden Resultate.

Versuche, eine Krebsreaktion auf serologischer Grundlage aufzubauen, sind nicht neu und nach dem heutigen Wissen durchaus nicht unbegründet. So ist schon immer wieder darauf aufmerksam gemacht worden, daß auch bei den bösartigen Geschwülsten mannigfache exogene und endogene Einflüsse beobachtet werden, die noch weiterer Erklärung bedürfen. Dazu ist es aber notwendig, daß zwei wesentliche Abschnitte der Krebserkrankung voneinander unterschieden werden:

1. die Krebsentstehung als Folge der Umwandlung der Körperzelle in eine Geschwulstzelle und

2. das Manifestwerden einer Krebserkrankung, d.h. die Vermehrung der Krebszelle zur Krebsgeschwulst.

Während die Krebsentstehung ein örtlicher Vorgang ist, ist das Wachstum der Krebsgeschwulst ein Vorgang, der den gesamten Organismus erfasst, und der damit auch fördernden Einflüssen dieses Gesamtorganismus unterworfen ist.

Interessant ist neben ähnlichen Beobachtungen bei bestimmten Infektionskrankheiten, daß z.B. beim Erysipel eine eindeutige Resistenzsteigerung gegenüber bösartigen Geschwülsten möglich ist. HUTH berichtet 1957 über ungewöhnliche Remissionen von Leukämien nach Infektionskrankheiten bei Kindern. Auch bei der Metastasierung eines Primärtumors konnten in dieser Richtung interessante Feststellungen gemacht werden. Dabei stand vor allem die Tatsache im Mittelpunkt, daß die verschiedenen Geschwülste entsprechend ihres histologischen Aufbaues in diesem oder jenem Organ bevorzugt abgesiedelt werden. Als Ursache dafür werden u. a. hämodynamische bzw. lymphodynamische Faktoren, aber auch besondere Milieueinflüsse und spezifische örtliche Abwehrmechanismen verantwortlich gemacht.

SCHMÄHL und Mitarbeiter konnten zeigen, daß den körpereigenen Abwehrkräften bzw. gewissen Milieubedingungen eine nicht unwichtige Bedeutung zukommt. So war bei Serien von Ratten, die mit 4 Peritonealkarzinosen von unterschiedlichem histologischem Aufbau intravenös "geimpft" worden waren, die Lokalisation der Metastasen völlig verschieden. Je nach Tumorart wurden jeweils einige Organe bevorzugt befallen, während andere frei blieben. Auch die Beobachtung von Spätmetastasen einerseits und das Unberührtbleiben eines isolierten Organs (z.B. besonders die Milz) andererseits, spricht für körpereigene allgemeine als auch für körpereigene organspezifische Abwehrmechanismen. Weiter ist aus Untersuchungen bekannt, daß jeder Primärtumor ständig Krebszellen in den Körper abgibt, ohne daß deshalb bei jeder Geschwulsterkrankung diese metastasierenden Zellen eine Möglichkeit zum Angehen finden. HAMPERL vertritt daher die Ansicht, daß die Mehrzahl der abgeschwemmten Tumorzellen zugrunde gehen.

Der Beweis dafür, daß das Abwehrsystem des Körpers beim Geschwulstwachstum eine große Rolle spielt, wurde durch Tierversuche erbracht. So konnte gezeigt werden, daß durch Röntgenganzbestrahlungen bei Ratten ein wachstumstimulierender Einfluß auf Experimentaltumoren ausgeübt wird, den MURPHY auf eine Hemmung der lymphatischen Reaktion zurückführt. Auch durch Nebennierenrindenhormone kann eine deutliche Resistenzschwächung der Tiere gegenüber bösartigen Geschwülsten erreicht werden. DOMAGK zeigte, daß bei Ratten durch Behandlung mit Teer eine Beschleunigung des Wachstums eines anderen Ortes befindlichen Tumorgewebes erreicht werden kann, wobei der Resistenzverlust anscheinend mit der Schädigung der Milz, der Leber und des Knochenmarks zusammenhängt. Es handelt sich dabei offensichtlich um eine Schädigung des retikulo - endothelialen Systems, also des Körpersystems, das bei den immunbiologischen Abwehrvorgängen eine besondere Stelle einnimmt. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch HÖPKE 1955, der auf Grund experimenteller Untersuchungen zeigen konnte, daß dem retikulo - endothelialen System hinsichtlich der Abwehrfunktion zumindest bei experimentellen Geschwülsten die wesentliche Bedeutung zukommt.

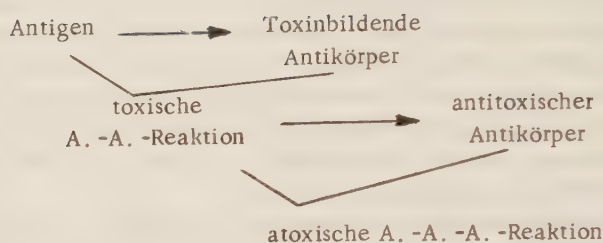
Auch LUMSDEN (1925) nimmt an spezifische Antikörper gegen Tumorzellen

nachgewiesen zu haben. In seinen Versuchen konnte er mit Seren von hochgradig gegenüber Geschwülsten immunisierten Ratten und Kaninchen Karzinomzellen in vitro innerhalb weniger Minuten auflösen. Später berichtet er über Heilungen von an bösartigen Geschwülsten erkrankten Ratten durch ein derartiges Kaninchen-serum. Die Kaninchen waren vor Serumentnahme mit dem sogenannten Jensen-schen Rattensarkom sensibilisiert worden. Vor allem DOMAGK und HACKMANN bestätigten dann in zahlreichen Versuchen das Vorkommen spezifischer Tumor-antigene und Tumorantikörper. Untersuchungen von BILLINGHAM, BRENT und MEDAWAR zeigten, daß die Tumorantigene zu Zellkernfraktionen gehören und wahrscheinlich Desoxyribonukleoproteide sind.

Auch SILBER und Mitarbeiter versuchten die spezifischen Antigene des Tumorgewebes von der Masse der normalen Antigene abzutrennen. Es gelang ihnen, aus dem Gewebe maligner Tumoren von Ratten ein Antigen nukleoproteider Natur zu isolieren, das im normalen Gewebe nicht anzutreffen ist. In einem anderen Versuch wurden Meerschweinchen mit menschlichen Karzinomzellen immunisiert. Nach einem entsprechenden Zeitintervall wurden diese dann erst mit normalen menschlichen Zellen desensibilisiert. Wurden sie jetzt erneut mit den zuvor behandelten Karzinomzellen geimpft, so reagierten sie darauf mit den Erscheinungen eines anaphylaktischen Schocks. Daraus wurde der Beweis abgeleitet, daß ein spezifisches Tumorprotein, welches vom menschlichen Eiweiß deutlich zu unterscheiden ist, existieren muß. Auf dem gleichen Prinzip beruht die von MAKARI angegebene Methode, nur das bei ihm die sichtbare Reaktion im Sinne einer Kontraktion des isolierten Uterushornes eines immunisierten Meerschweinchens nachgewiesen wird.

DITTMAR glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, daß sowohl in den Organen von Mäusen mit Bauchfellkarzinosen, als auch im Serum Krebskranker spezifische Antikörper nachzuweisen sind. Daraus folgert er, daß eine allergische Abwehrreaktion auch gegenüber Geschwulstelementen bestehen muß. Er diskutiert dann wie SCHMÄL die Möglichkeit, daß die Erfahrungen mit den sogenannten Spätmetastasen durch die Abwehrreaktionen des Körpers zu erklären sind, durch welche diese solange latent bleiben als eine ausreichende Antikörperbildung vorhanden ist. Erst wenn die Abwehr des Körpers aus irgendeinem Grunde abnimmt, kommt es zum Manifestwerden der solange in Latenz verharrten metastasenbildenden Zellen.

Besonders hingewiesen werden muß in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungsergebnisse von BERDEL, NASS und WIEDEMANN. Danach kommt es durch die bei der somatischen Entartungsmutation auftretende Karzinommutterzelle zu einer wesentlichen Änderung der Zelleiweißstruktur und damit zu einer Antigenwirkung. Bei diesem Tumorantigen soll es sich um ein primär toxisches Antigen handeln. In früheren Untersuchungen zeigen BERDEL und seine Mitarbeiter, daß der Säugetierorganismus gegen ein solches primär nicht toxisches Antigen mit dem Mechanismus einer allergischen Stufenreaktion antwortet. (Siehe Abbildung 2). Es wird also gegen das Karzinomantigen ein Antikörper gebildet.



Bei gegebener Antigen-Antikörper-Reaktion entsteht dann ein Toxin mit zytotoxischer Wirkung. Dieses Toxin entfaltet natürlich auch wieder eine antigene Wirkung und der jetzt entstehende antitoxische Antikörper beseitigt bei gegebener Toxin - Antitoxinreaktion das bereits gebildete Toxin und verhindert so die zytotoxische Wirkung von neuentstehendem Toxin. Wenn der beschriebene Reaktionsablauf tatsächlich auch auf die Tumoralabwehr zutrifft, wie BERDEL und seine Mitarbeiter das in ihren Versuchen zeigen, dann wären manche sich anscheinend widersprechende Beobachtungen der Geschwulstforschung verständlicher.

K. H. Bauer weist auf einen wichtigen Einwand gegen die Ergebnisse der experimentellen Geschwulstforschung hin. Bei den Versuchen wird in der Regel mit Impftumoren gearbeitet. Diese nehmen aber eine Sonderstellung ein, da bei der Impfung große Mengen nichttumorspezifischen Antigenmaterials, welches möglicherweise für die Immunisierung gegen den betreffenden Impftumor von ausschlaggebender Bedeutung sein kann, zusammen mit den körperfremden Tumorzellen übertragen werden. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß eine erfolgreiche Immunisierung gegen Spontantumoren bis heute noch nicht erreicht werden konnte. Mit den Ergebnissen aus den Versuchen von BERDEL und seinen Mitarbeitern könnten aber gerade diese Widersprüche geklärt werden, weil danach erst ein Spontantumor auftreten kann, wenn es zu einer gleichgerichteten Entartungsmutation einer Tumorzelle zu einem Zeitpunkt kommt, da die Antitoxinwirkung einer vorhergehenden Mutation noch wirksam ist und die neuentstandene Tumorzelle sich im Schutz dieser Antitoxinwirkung zum Tumor entwickeln kann. Eine andere Deutung der widersprechenden Ergebnisse in der experimentellen Geschwulstforschung könnte nach DOMAGK auch im Prinzip der Konkurrenz der Antigene liegen, das lehrt, daß Partialantigenfunktionen in ihrer immunisatorischen Wirkung durch biologisch höherwertige Antigene verdrängt werden können.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: auf Grund der klinischen Beobachtungen und der tierexperimentellen Ergebnisse der Geschwulstforschung sind immunbiologische Reaktionen des Säugetierorganismus gegenüber den bösartigen Geschwülsten anzunehmen. Die Einwände, daß durch die Sonderstellung der Impftumoren, mit denen die meisten Versuche der Krebsforschung durchgeführt werden,

diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Spontantumoren übertragen werden können, sind nicht ausreichend bewiesen. Die Behauptung MAKARI's, im Blut von Krebskranken sei ein lösliches Krebsantigen vorhanden, ist nach den bisherigen Versuchsergebnissen der Geschwulstforschung durchaus möglich.

Im Rahmen unserer Nachuntersuchungen des Makaritests richteten wir uns genau nach den Angaben des Autors. Es ist inzwischen in der Diskussion über den Wert der Makarireaktion wiederholt behauptet worden, daß die Versuchsbeschreibung MAKARI's für eine exakte Reproduktion der Versuche nicht ganz ausreichend sei. In notwendigen Punkten haben wir diese ergänzt. Im einzelnen führten wir diese Versuche wie folgt durch:

A. Unsere Versuchsanordnung:

Um den Versuch bei konstanter Temperatur durchführen zu können, wurde das Reaktionsgefäß, welches einen Inhalt von 10 ml hatte, in ein Wasserbecken gehängt, dessen Temperatur durch einen Thermostaten auf $28,4^{\circ}\text{C}$ eingestellt war. Die ebenfalls benötigte Tyrodelösung wurde in dem gleichen Bad in einem gesonderten Gefäß auf die gleiche Temperatur erwärmt, um beim Spülen Reize durch Temperaturunterschiede zu vermeiden. Ein Hebelsystem übertrug die Kontraktionen des im Reaktionsgefäß befindlichen Uterushomes auf einen Kymographen, wo sie auf beruhten Papier als Ausschläge registriert wurden. Zur Sauerstoffversorgung des Uterushomes während des Versuches wurde eine Membranpumpe verwendet, die Luft in das Versuchsgefäß zuführte, welche langsam am Muskel vorbeiperlte.

B. Sensibilisierung der Meerschweinchen:

Wir verwendeten dazu Operationspräparate von folgenden Karzinomen:

Oesophaguscarcinom
Magencarcinom
Coloncarcinom
Rectumcarcinom
Lungencarcinom
Pankreaskopfcarcinom
Mammacarcinom
Peritonealcarcinose
Reticolosarkom

Das stromareiche Tumorgewebe wurde sofort nach der Exstirpation zusammen mit fünf Teilen physiologischer Kochsalzlösung in einem Homogenisator bei ungefähr 4500 Umdrehungen pro Minute etwa 3 Minuten lang unter möglichst sterilen Bedingungen aufgearbeitet. Anschließend wurde das Homogenisat fraktioniert zentrifugiert (Erst bei 3000 Umdrehungen pro Minute, dann der Überstand erneut bei 5000 Umdrehungen pro Minute).

Das so gewonnene Sediment wurde als Antigen verwendet und entweder erst für 24 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank aufbewahrt oder sofort nach den Angaben FREUND's mit einer Mischung aus gleichen Teilen Arlacel A und Bayol F virginellen Meerschweinchen bis zu einem Gewicht von 250 Gramm subcutan überimpft. (Nach den Angaben von FREUND kann die Antikörperbildung durch gleichzeitige Gabe von kleinen Mengen Paraffinöl zusammen mit dem Antigen erheblich gesteigert werden. Eine weitere Anregung wäre noch durch Zugabe von getöteten Myobakterien möglich. Bei dem von uns verwendeten Arlacel A und Bayol F handelt es sich um ein Paraffinölgemisch, wie es von FREUND angegeben wurde.) Auf diese Weise bekam jedes Tier eine Antigenmenge, die der Antigenmenge aus 0,1 Gramm Tumorgewebe des Operationsgewebes entsprach.

C. Herstellung der Versuchspräparate:

4 - 6 Wochen nach der Immunisierung wurden die Tiere betäubt und ausgeblutet. Die Uterushörner wurden rasch herausgenommen, gründlich und schonend in Tyrodelösung ausgespült und für den Versuch in das ebenfalls mit Tyrodelösung beschickte Schultz - Dale - Bad eingehängt. Die zum Versuch verwendete Tyrodelösung wurde täglich frisch angesetzt und die angegebenen Ionenwerte genauestens eingehalten: NaCl 8,0 g/l; KCl 0,2 g/l; Ca Cl_2 0,1 g/l; MgCl_2 0,1 g/l; NaH_2PO_4 0,05 g/l; NaHCO_3 1,0 g/l; Traubenzucker 1,0 g/l. Dadurch ergab sich ein konstanter pH-Wert von 7,4.

D. Herstellung des Versuchsserums:

Auf das zur Untersuchung verwendete Serum von Kranken und Gesunden wurde sehr große Sorgfalt verwendet. Das Blut wurde sofort nach Entnahme zentrifugiert, das Serum entnommen und entsprechend den Angaben MAKARI's für mindestens 24 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank aufbewahrt, um thermolabile Substanzen auszuschließen. Hämolytische Seren haben wir nicht verwendet wegen möglicher Fehlerquellen. Bei der jeweiligen Prüfung der Seren wurden diese stets kurzfristig dem Kühlschrank entnommen. Zur Desensibilisierung der Uterushörner gegen normales Bluteiweiß verwendeten wir außer normalem Serum der Blutgruppe O auch noch Anti - A - B Serum.

E. Durchführung der Versuche:

Die glatte Muskulatur der Uterushörner entspannte sich im allgemeinen innerhalb 5 bis 10 Minuten nach Einhängen der Tuben in das Reaktionsgefäß und zeigte unter den angeführten Bedingungen nur geringe Tendenz zu Eigenkontraktionen. Hatte sich der Muskel ausreichend entspannt, so wurde der Versuch mit der Zugabe von Anti - A - B - D - Serum begonnen, um den Muskel gegen normales Bluteiweiß zu desensibilisieren. Dabei wurde in allen Fällen jeweils 0,5 ml als Einzeldosis in das Reaktionsgefäß gegeben. Auf eine solche Serumgabe kam es bei einer ausreichend immunisierten oder noch nicht

ganz desensibilisierten Tube immer sofort zu einer Kontraktion, d.h. wenn man berücksichtigt, daß sich das Serum erst in der Tyrodelösung ausbreiten und an die Stelle des sessilen Antikörpers dringen mußte, so war die benötigte Zeit bis zur jeweiligen Kontraktion des Muskels geringfügig. Nach jeder Kontraktion oder spätestens 5 Minuten nach jeder Serumzugabe wurde die Tyrodelösung des Bades mehrmals vorsichtig erneuert, um das vorher dazugegebene Serum vollständig zu entfernen. Die Entspannung des Muskels nach dem Auswaschen war in der Regel sehr prompt. Es wurde dann erneut Blutgruppe O - Serum dazugegeben. Nur bei wenigen Tuben bewirkte diese Zugabe eine erneute Kontraktion. In der Regel war der Muskel bereits durch die erste Zugabe des Anti - A - B - D - Serums ausreichend gegen dieses desensibilisiert, so daß der Versuch mit der Zugabe des zu untersuchenden Serums weitergeführt werden konnte.

Nach erfolgreicher Desensibilisierung der Uterushörner gegen normales Bluteiweiß wurde der Versuch mit der Zugabe des Serums eines Patienten fortgeführt, bei dem die Diagnose "bösartige Geschwulst" bestätigt oder ausgeschlossen werden sollte. Es wurden zwei zahlenmäßig gleichgroße Patientengruppen ausgewählt, von denen die eine Gruppe keine Carzinomträger, die andere Gruppe aber Carzinomträger waren. Dem Untersucher war die Diagnose immer unbekannt. Kam es auf Zugabe von Serum zu einer Kontraktion, so wurde, nachdem die Tyrodelösung des Bades mehrmals gewechselt worden war und der Muskel sich wieder entspannt hatte, erneut das gleiche Serum dazugegeben um zu beweisen, daß der Muskel gegen dieses Serum desensibilisiert werden konnte und tatsächlich eine Antigen - Antikörper - Reaktion und keine fremden Substanzen die Kontraktion des Muskels bewirkt hatten. Nur wenn eine solche Desensibilisierung möglich war, wurde der Versuch als richtig positiv bewertet (ausführliche Erklärung der Bewertung folgt weiter unten).

Blieb auf die Zugabe des zu untersuchenden Serums eine Kontraktion aus, so wurde die Tyrodelösung des Bades gewechselt und anschließend ein sicheres Krebsserum dazugegeben, d.h. ein Serum eines Krebskranken, mit dem bereits in einem anderen Versuch mit einem anderen Muskel eine Kontraktion ausgelöst werden konnte. Kam es auch jetzt zu keiner Kontraktion, so galt die Tube als nicht ausreichend desensibilisiert. Nur wenn auf Zugabe eines sicheren Krebsserums eine Reaktion des Uterushornes ausgelöst werden konnte, galt der Versuch als negativ.

F. Bewertung der Versuche:

Als richtig positiv bezeichnen wir einen Versuch, in dem das Serum eines Krebskranken bei einem vorher gegen normales Blutgruppen-Serum desensibilisiertem Uterushorn erneut eine Reaktion, d.h. Kontraktion des Uterushornes auslöst.

Als falsch positiv bewerten wir dagegen einen Versuch, bei dem mit dem Serum eines Nichtkrebskranken ein gegen Blutgruppe - O desensibilisiertes Uterushorn zur Kontraktion gebracht werden kann.

Richtig negativ werten wir einen Versuch, wenn auf Zugabe des Serums eines Nichtkrebskranken eine Reaktion des Muskel ausbleibt.

Dagegen bezeichnen wir einen Versuch als falsch negativ, wenn sich ein ausreichend gegen Krebs sensibilisierter Muskel auf Zugabe des Serums eines Krebskranken nicht kontrahiert.

Wichtigstes Kriterium, daß es sich bei der jeweiligen Kontraktion auf Zugabe eines Serums um eine spezifische Kontraktion als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion und nicht um eine unspezifische durch ein Nebenprodukt vorgetäuschte Kontraktion gehandelt hat, war in allen Fällen die mögliche Desensibilisierung gegen das entsprechende Serum. Nur wenn diese möglich war, konnte der Versuch gewertet werden.

Makari beendete jeden Versuch mit der Zugabe von 10^{-7} Histamin und verwendete den entsprechend hohen Ausschlag des Schreibhebels auf der Registriertrommel als Eichkurve. Er bezeichnet jeden Versuch als positiv, d.h. entweder richtig positiv oder falsch positiv, wenn der gegen normales Bluteiweiß desensibilisierte Muskel auf Zugabe des zu untersuchenden Serums mit einer Kontraktion antwortete, die höher als $1/5$ der Kontraktion war, welche der Muskel auf Zugabe von 10^{-7} Histamin ausführt.

Nach unseren Untersuchungen können wir die Erfahrungen sowohl DALE's als auch BURROW's bestätigen, daß ein ausreichend desensibilisiertes Uterushorn auf Zugabe des entsprechenden Antigens entweder mit einem maximalen Ausschlag oder gar nicht reagiert. Daher beendeten wir nur bei den Muskeln den Versuch mit der Zugabe von 10^{-7} Histamin, welche auf keine der Serumgaben reagiert hatten, um zu beweisen, daß das Uterushorn im System des Schultz - Dale - Bades reaktionsfähig war und nur nicht reagiert hatte, weil es unzureichend immunisiert war. Auf diese Weise konnte ein anderer Fehler ausgeschlossen werden.

UNSERE ERGEBNISSE:

Bei unseren Untersuchungen führten wir insgesamt 223 Versuche aus. Exakt verwertbar sind davon allerdings nur 101. Aus der großen Zahl der nicht zuverlässig auswertbaren Versuche ist ersichtlich, daß anfangs viele Schwierigkeiten überwunden und die entsprechenden Erfahrungen gesammelt werden mußten, ehe mit der eigentlichen Überprüfung des Makaritestes begonnen werden konnte.

Aus den Tabellen 1 - 5 ist das Ergebnis unserer Untersuchungen im Einzelnen zu ersehen. Bei den 51 Versuchen mit dem Serum von Carzinomkranken waren 48 richtig positiv und 3 falsch negativ. Bei den 50 Untersuchungen mit dem Serum

Tabelle 1:

Verwertbare Versuche				
Seren von Carcinom -Patienten		Seren von Normalpersonen		insgesamt
positiv	negativ	positiv	negativ	
48	3	5	45	101

Tabelle 2:

Untersuchte Seren von Patienten mit	positiv	negativ	insgesamt
Oesophaguscarcinom	3	0	3
Magencarcinom	13	0	13
Coloncarcinom	3	0	3
Rectumcarcinom	1	0	1
Peritonealcarcinose	3	0	3
Pankreaskopfcarcinom	2	0	2
Lungencarcinom	19	2	21
Mammacarcinom	3	1	4
Reticulosarkom	1	0	1

Tabelle 3:

Untersuchte Seren von Patienten mit	positiv	negativ	insgesamt
Gehirnerhütterung	0	2	2
Fraktur	2	5	7
Luxation	0	5	0
Struma	1	3	4
Herzfehler	1	3	4
Lungentuberkulose	0	3	3
Gallensteine	0	4	4
Magengeschwür	0	4	4
Appendizitis	0	5	5
Ileus	0	1	1
Zwerchfellhernie	0	1	1
Blutspender	1	9	10

Tabelle 4:

Beziehung zwischen

Tumor- lokalisation des zur Immunisierung verwendeten Antigens und	Krankheit des Patienten	Gehirnerschütterung	Fraktur	Luxation	Struma	Herzfehler	Lungentuberkulose	Gallensteine	Magengeschwür	Appendizitis	Ileus	Zwerchfellhernie	Blutspender
Magencarcinom			2	2			2/1	1					2
Colonicarcinom								1					1
Rectumcarcinom				1									3/1
Lungencarcinom	1	3/2	1	2	2			2	2	4/1	1		1
Mammacarcinom	1			2	2	1		1				1	2
Hypernephrom	1	1						1	1				1
Melanosarkom				1									

Anm.: Unter dem schrägen Strich findet sich die Anzahl der falschen Ergebnisse.

Tabelle 5:

Tumor- lokalisation des zur Immunisierung verwendeten Antigens	Tumorlokalisation des im Serum nachgewiesenen Antigens	Oesophaguscarcinom	Magencarcinom	Colonicarcinom	Rectumcarcinom	Lungencarcinom	Pankreaskopfcarcinom	Mammacarcinom	Peritonealcarcinose	Reticulosarkom
Magencarcinom						3	1	1		
Colonicarcinom			1					1		
Rectumcarcinom			1			1				
Lungencarcinom			6	2		12/2	1	1	1	
Mammacarcinom		2	3	1	1	3			1	1
Hypernephrom		1/1	2			1			1	
Melanosarkom						1		1		

Anm. : Unter dem schrägen Strich findet sich die Anzahl der falschen Ergebnisse.

von Patienten mit anderen Krankheiten als Krebs war das Ergebnis in 45 Fällen richtig negativ und in 5 Fällen falsch positiv. Daraus errechnet sich bei uns eine Treffsicherheit des Tests von 94,1 % für Carzinomträger und von 90 % für Nichtcarzinomträger. Eine Aussage darüber, ob ein Carzinom des einen oder anderen Organs besser oder schlechter nachzuweisen war, läßt sich wegen der relativ kleinen Zahlen nicht machen. Aus dem gleichen Grund ist auch bei den Seren der Patienten mit anderen Krankheiten keine Aussage darüber möglich, ob die eine oder andere Krankheit mehr oder weniger Anlaß zu richtigen oder falschen Ergebnissen war.

DISKUSSION

Um den Einwand zu begegnen, beim Makaritest handle es sich nicht um eine spezifische Krebsreaktion, sondern die Kontraktionen der Meerschweinchentuben würden durch Organantigene ausgelöst (solche Organantigene werden sowohl bei der Aufbereitung des zur Immunisierung verwendeten Tumormaterials frei, als auch im Serum von Patienten, die an irgendeiner beliebigen Organkrankheit leiden), sei auf folgendes hingewiesen:

Bei der Aufbereitung des Tumormaterials werden außer möglich vorhandenen Krebsantigenen noch eine große Anzahl anderer Zellbestandteile frei, welche bei der Immunisierung den Meerschweinchen mitgeimpft werden, sie könnten theoretisch ebenfalls als Antigene wirken. Für unsere Überlegungen spielen als Unsicherheitsfaktoren nur jene Antigene eine Rolle, welche normalerweise auch bei anderen Krankheiten im Blut vorkommen können. Nach SCHMIDT bekommen Zellbestandteile von Organen des eigenen Körpers nur durch Schädigung der Zelle antigene Eigenschaften und gelangen auch nur durch die Schädigung und Lösung aus dem übergeordneten Verband zur Zirkulation. D.h. also, daß bei allen Organerkrankungen, die mit einer Zerstörung von Zellen dieser Organe verbunden sind, mit solchen Antigenen gerechnet werden muß. Diese Antigene haben aber eine Beziehung zu der entsprechenden Krankheit einer bestimmten Zelle und somit eine Beziehung zu dem übergeordneten Organ. Es werden also z. B. bei einer Nierenerkrankung Zellbestandteile des Nierenparenchyms frei werden und zur Zirkulation gelangen, welche antigene Eigenschaften mit dem Organ gemeinsam haben, von dem sie stammen, also mit der Niere. Da aber, wie oben schon ausgeführt wurde, eben eine Krankheit oder Verletzung eines Organs Voraussetzung für solche Organantigene ist, braucht bei dem Makaritest mit solchen Antigenen nicht gerechnet werden, wenn das Meerschweinchen, dessen Uterushorn zum Versuch verwendet wurde, z. B. mit einem Lungencarcinom immunisiert wurde, der Patient aber, dessen Serum untersucht wurde, an einem Magencarcinom erkrankt war.

Bei unseren Versuchen stammte außer in 12 Fällen, in denen Serum von Patienten mit Lungencarcinom untersucht wurde, das Antigen, welches zur Immunisierung der Tiere verwendet wurde, immer von einem Tumor anderer Lokalisation als dem, an welchem der Patient erkrankt war. Gerade unter diesen 12 Fällen mit Lungencarcinom finden sich aber 2 von insgesamt 3 falschen negativen Ergebnissen. Aus diesem Grund und weil bei dem Test von uns eine so hohe Genauigkeit erreicht wurde, darf angenommen werden, daß die Ergebnisse des Makaritests nicht durch Organantigene vorgetäuscht werden, sondern daß es sich tatsächlich um eine spezifische Reaktion handelt.

Es muß aber eingeräumt werden, daß dennoch eine Unsicherheit bestehen bleibt. Diese ist dadurch bedingt, daß wir einmal noch keine klaren Vorstellungen darüber haben, um was für ein Antigen es sich bei dem im Makaritest nachge-

wiesenen Krebsantigen handelt und daß sich außerdem durch ein zwangsläufig verwendetes Antigengemisch eine Reihe Fehlerquellen ergeben können. So sind die Immunisierungsbedingungen unterschiedlich, je nachdem obessich bei dem verwendeten Antigen um ein Polysaccharid oder um ein Nukleoproteid handelt. Außerdem können durch die Konkurrenz der einzelnen Antigene bei der Verwendung eines Antigenmosaiks die einen mehr induziert, die anderen mehr zurückgedrängt werden. Auf diese Tatsache hat schon DALE hingewiesen. Weiter können bei der Desensibilisierung auch wieder die Einen durch die Anderen in ihrer Ansprechbarkeit beeinflußt werden. Durch wiederholte hohe Dosen kann es bei der Sensibilisierung zu einer Anti - Anaphylaxie kommen. Auch Pressersubstanzen sind so immer nur schwer auszuschalten. Dabei wäre vor allem an Medikamente zu denken, mit denen die Patienten, deren Serum untersucht werden soll, vorher behandelt wurden. Daß solche unspezifische Reaktionen tatsächlich leicht ausgelöst werden können, haben WITTIG et al. gezeigt, die mit Speichelproben von sogenannten Blutgruppenauscheidern ebenfalls positive Reaktionen bei sensibilisierten Meerschweinchentuben auslösen konnten.

Im Mittelpunkt der Diskussion, ob es sich beim Makaritest um eine spezifische serologische Krebsreaktion handelt, steht natürlich die Frage, ob von anderen unabhängigen Untersuchern eine Reproduktion der Makarireaktion und seiner Ergebnisse möglich ist. Da inzwischen die Ergebnisse mehrerer Nachuntersucher vorliegen, kann zu dieser Frage Stellung genommen werden. Dabei ist vor allem auffallend, daß von den verschiedenen Autoren sehr voneinander abweichende Ergebnisse erreicht wurden.

Es sollen hier im einzelnen die Arbeiten der folgenden Nachuntersucher besprochen werden:

- 1) FINK und Mitarbeiter 1955
- 2) BURROWS 1958
- 3) BARUAH 1958
- 4) GRACE und LEHOCZKY 1959
- 5) McEWEN 1959
- 6) HACKETT und GARDONYI 1960
- 7) MAAS und SCHNIEWIND 1960
- 8) WITTIG und Mitarbeiter 1962

“Zur Arbeit von FINK und Mitarbeiter:

MAKARI führt die Veröffentlichungen von FINK und Mitarbeiter unter den Autoren an, die seine Methode erfolgreich anwenden konnten. Die kritische Betrachtung ihrer Ergebnisse läßt nur eine bedingte Anerkennung zu. Einmal handelt es sich nur um eine sehr geringe Zahl von Versuchen, zum anderen wurden die Versuchsbedingungen nicht genau eingehalten. Mit ihren Versuchen haben FINK und Mitarbeiter lediglich gezeigt, daß zwischen sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Uterushörnern von Meerschweinchen eine deutlich unterschiedliche Reaktion gegenüber Krebsantigen besteht.

BURROWS hat sich bei seinen Nachuntersuchungen genau an die Angaben MAKARI's gehalten. Von allen Nachuntersuchungen hat er die meisten Versuche durchgeführt und findet bei der Untersuchung von 207 Carzinomkranken und 301 Kranken mit histologisch gesichertem Carzinom mittels des Makaritests eine Genauigkeit von jeweils 96,7 %. Er erreicht damit ein noch günstigeres Ergebnis als Makari selbst. In einer späteren Arbeit über die Makarireaktion äußert er sich allerdings sehr vorsichtig über die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Nachuntersucher und räumt ein, daß sowohl die vielen Fehlermöglichkeiten der Versuchsanordnung als auch die Tatsache, daß bis heute noch nicht genau bekannt ist, um was für ein Antigen es sich beim Makaritest überhaupt handelt, eine Beurteilung der unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Nachuntersucher schwer macht.

Die Versuchsergebnisse von BARUAH werden von zwei anderen Nachuntersuchern des Makaritests, nämlich von MAAS und SCHNIEWIND dahingehend kritisiert, daß bei der angewendeten Versuchsanordnung wohl an positiv immunisierten Tieren eine Antigen - Antikörper - Reaktion nachgewiesen wurde. Der Beweis, daß es sich dabei tatsächlich um eine spezifische Krebsreaktion handelt, ist auf Grund dieser Versuchsanordnung nicht erbracht. Es kann nämlich im Einzelnen nicht unterschieden werden, ob es sich dabei um tumorspezifische oder um organ- oder artspezifische Antigene bzw. Antikörper handelt.

Auch GRACE und LEHOCZKY haben nur wenige Fälle untersucht. Selbst bei vorsichtiger Beurteilung sind sie aber der Ansicht, daß bei den Versuchen eine deutlich antigene Differenz zwischen Tumorgewebe und Normalgewebe festzustellen ist. Sie räumen aber ein, daß über deren Zustandekommen noch sehr viele Unklarheiten vorhanden sind.

McEWEN konnte bei seinen Nachuntersuchungen das Ergebnis MAKARI's nicht reproduzieren und vertritt die Meinung, daß MAKARI bei seinen Untersuchungen durch pharmakologische Kontraktionsmittel, die nach SCHACHTER besonders bei Kontakt von Plasma mit Tyrodelösung entstehen können, getäuscht worden ist. MAKARI selbst weist in einer Entgegnung zu den Ergebnissen McEWEN's daraufhin, daß diesem bei seinen Versuchen eine Reihe von Fehlern unterlaufen sind, die seine Nachuntersuchung habe scheitern lassen müssen. Nach unseren eigenen Erfahrungen mit dem Makaritest können wir bestätigen, daß die Fehler, welche offenbar McEWEN unterlaufen sind, tatsächlich für das Fehlschlagen seiner Nachuntersuchung verantwortlich zu machen sind. Damit können seine Ergebnisse nicht als Beweis dafür geltend gemacht werden, daß mit der Makarireaktion ein Krebsnachweis nicht möglich sei.

Einer der Fehler, die McEWEN unterliefen, war die falsche Zusammensetzung seiner Tyrodelösung. Er benutzte die übliche Kalzium - Chlorid - Konzentration von 0,1 g/l im Gegensatz zu MAKARI und uns, welche die Kalzium-Chlorid-Konzentration auf die Hälfte senkten. Der höhere Anteil an Kalzium - Ionen bedingt aber eine Übererregbarkeit der Uterushörner im SCHULTZ - DALE - Bad, die

sich für den normalen Versuchsablauf störend bemerkbar macht und auch von McEWEN als sehr störend beschrieben wird.

Ein anderer Fehler unterlief ihm, indem er eine nicht desensibilisierte Tube in der gleichen Weise wie eine sensibilisierte Tube im SCHULTZ - DALE - Bad testete und als Kontrolle benutzte. Auf diese Weise könnten lösliche Antigen - Antikörper - Komplexe, wie sie von GARVEY und CAMPBELL beschrieben wurden, Kontraktionen auslösen, so daß auch diese Ergebnisse nicht exakt verwertbar sein können. Dieser Fehler ist zu vermeiden, wenn man statt einer Kontrolltube die Desensibilisierung eines Uterushornes gegenüber dem betreffenden Serum als Beweis dafür nimmt, daß es sich bei der Muskelkontraktion auf Serumgabe um eine spezifische Reaktion handelt. Schon DALE und nach ihm eine Reihe anderer Untersucher konnten zeigen, daß die Desensibilisierung einer Tube in der Regel mit wenigen Serumzugaben möglich ist. Durch unspezifische Substanzen werden dagegen immer neue Kontraktionen ausgelöst. MAKARI berichtet 1955, daß er früher in einer anderen Versuchsreihe (er hatte damals mit Seren von Patienten mit Hepatitis epidemica Versuche durchgeführt) auch solche Kontrolltuben verwendet hat. Bei seinen Versuchen mit Seren von Krebspatienten ist er von diesen "Kontrollen" abgekommen, nachdem er bemerkt hatte, daß in diesen Fällen öfters positive Reaktionen aufgetreten waren. BURROW's hat genauso wie MAKARI Kontrolltuben verwendet, um Pressersubstanzen zu vermeiden. Er hat aber, und dies erscheint uns wesentlich, die nichtsensibilisierten Kontrolltuben nicht genauso wie die sensibilisierten Tuben behandelt, sondern hat zu diesen nur das zu testende Patientenserum gegeben. Da die als Kontrollen verwendeten Uterushörner aber vorher nicht wie bei McEWEN mit normaler Gruppe - O - Serum in Berührung gekommen waren, konnten falsche Reaktionen durch lösliche Antigen - Antikörper - Komplexe nicht ausgelöst werden. Bei seiner Versuchsanordnung konnten nur Pressersubstanzen mit histaminähnlicher Wirkung Kontraktionen der Tuben auslösen, was ja auch bezweckt werden sollte, um solche als Fehlerquellen auszuschließen.

Bei den Ergebnissen der Nachuntersuchungen von HACKETT und GARDONYI finden sich unter 49 Fällen nur 28 (47 %) positive Resultate. Die Autoren äußern sich sehr kritisch über den Test. Sie weisen besonders darauf hin, daß die Makari - reaktion so viele variable Faktoren besitzt, daß sie z. Zt. in zwei Laboratorien der Erde kaum in der gleichen Weise ausgeführt werden kann. Außerdem kommen sie zu folgenden wichtigen Feststellungen:

1. Es besteht ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsweise gegenüber Krebsseren einmal zwischen Uterushörnern von Tieren, die gegen Carzinom immunisiert sind und zum anderen solchen, die gegen andere Gewebe immunisiert sind.
2. In ihren Versuchen konnten Kontraktionen von mit Krebs sensibilisierten Tuben nur durch Seren von Patienten mit einer Krebserkrankung und nicht durch Seren von Patienten mit einer anderen Krankheit ausgelöst werden, Wenn den

beiden Autoren eine Reproduktion der Versuche MAKARI's in Folge der komplizierten Versuchsanordnung nicht ganz geglückt ist, so sprechen ihre Ergebnisse auf jeden Fall nicht gegen die Richtigkeit der Ergebnisse MAKARI's.

MAAS und SCHNIEWIND veröffentlichten die Ergebnisse von 93 Versuchen mit sensibilisierten Uterushömem von Meerschweinchen. Sie verwendeten zur Immunisierung ausschließlich gynäkologische Carcinome und kommen zu folgendem Ergebnis: Mit dem Serum von Carcinompatienten waren nur 25 % der Fälle richtig positiv. Bei der Kontrollgruppe ergaben ebenfalls 25 % der verwendeten Seren eine positive Reaktion. MAKARI kritisiert ihre Ergebnisse und berichtet in einer Diskussionsbemerkung im Zusammenhang mit den Ergebnissen von MAAS und SCHNIEWIND, daß er vor kurzem auf einer von der New Yorker Academy of Sciences abgehaltenen Konferenz über Tumorummunologie die experimentellen Beweise dafür vorgelegt hat, warum ihm seine Kritik an der von MAAS und SCHNIEWIND angewandten Technik berechtigt erscheint.

Nach seiner Meinung sind diese Autoren besonders in der Dosierung am meisten von seiner Originalmethode abgewichen. Gerade dieser Fehler mußte sich aber besonders deutlich auswirken. MAKARI berichtete früher bereits über polysaccharid-ähnliche Eigenschaften der von ihm beschriebenen Carcinomantigene. Inzwischen wurde ihm von Prof. Smith und seinen Mitarbeitern an der Universität von Minnesota mitgeteilt, daß es sich bei den Krebsantigenen, mit denen er arbeitet, tatsächlich um Polysaccharide zu handeln scheint. Unter diesen Umständen wird die Tatsache wichtig, daß Polysaccharide zur Immunparalyse führen können. Nach MAKARI wurde diese Eigenschaft zuerst von FELTON und OTTINGER beschrieben. Diese stellten fest, daß bei einer Überdosierung von Pneumokokkenpolysacchariden überhaupt keine Antikörper nachgewiesen werden können. Sie konnten weiter zeigen, daß es sich dabei um eine spezifische Immuntoleranz und nicht um eine allgemeine Erschöpfungserscheinung handelt. MAKARI konnte nachweisen, daß dieser Zustand der Immunparalyse auch bei Meerschweinchen nach Überdosierung des von ihm verwendeten Tumor - Polysaccharid - Antigens eintritt.

MAAS und SCHNIEWIND nehmen in ihren Versuchen zur Immunisierung der Meerschweinchen eine Antigendosis von 10 - 20 mg (Frischgewicht) pro Tier. Außerdem impften sie mehrere Tiere zweimal. Daraus errechnet sich, daß sie zur Immunisierung ihrer Meerschweinchen Dosen von Carcinomantigenen verwandten, welche ungefähr 21 mal so groß waren als die, mit denen MAKARI arbeitete. Nach Ansicht MAKARI's, die er auch vor der New Yorker Academy of Sciences experimentell bewiesen hat, kann eine so große Dosis einen solchen Zustand von Immunparalyse hervorrufen, daß die Reaktion des immunisierten Meerschweinchenuterus-hornes auf das spezifische Carcinomantigen erschöpft ist, während die Reaktion desselben Uterussegmentes auf die anderen nicht spezifischen Antigene, die im Carcinomgewebe auch noch vorhanden sind, nicht beeinflußt oder sogar noch verstärkt werden. Das würde dann die Beobachtung von MAAS und SCHNIEWIND erklären, daß in vielen Fällen das Uterussegment des immunisierten Meerschwein-chens sich auf Zugabe von Carcinomserum nicht mehr kontrahiert, obwohl es auf

Zugabe von Blutplasma prompt mit einer Kontraktion geantwortet hatte.

Die Annahme, daß MAKARI's Kritik berechtigt ist und bei MAAS und SCHNIEWIND tatsächlich eine Immunparalyse für die unzureichende Sensibilisierung der Uterussegmente und damit auch für das Scheitern der Versuche verantwortlich zu machen ist, ist sehr wahrscheinlich. Sie selbst geben nämlich an, nicht in jedem Fall mit einem sicheren Carcinomserum nachgewiesen zu haben, ob das Tier ausreichend immunisiert war oder nicht. Man muß aus diesen Gründen MAKARI Recht geben, wenn er die Auffassung vertritt, daß MAAS und SCHNIEWIND den Beweis dafür, daß der Makaritest als Krebsreaktion - auch für gynäkologische Carcinomformen, mit denen sie ihre Versuche durchführten - ungeeignet sei, auf Grund ihrer Versuchsdurchführung nicht erbracht haben.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß wir selbst in unseren Versuchen auch mit höheren Antigendosen als MAKARI gearbeitet haben, und bei uns die Tiere mit einer Antigenmenge aus 0,1 g Tumorgewebe geimpft wurden. Das ist im Vergleich zu MAAS und SCHNIEWIND eine noch höhere Dosis. Wenn in unseren Versuchen trotzdem keine Immunparalyse auftrat, so erklären wir das dadurch, daß wir nicht wie MAKARI das Tumorpräparat 20 Minuten lang bei 8500 Umdrehungen pro Minute homogenisiert haben. Da wir den von uns benutzten Homogenisator nicht kühlen konnten und doch eine Überhitzung vermeiden wollten, haben wir in unseren Versuchen die Tumorpräparate nur 3 - 5 Minuten in diesem Homogenisator aufbereitet. Dadurch wurden die Tumorzellen nicht so gründlich zerschlagen und also auch nur ein Teil der Tumorantigene freigesetzt. Wir konnten deshalb höhere Dosen als MAKARI verwenden, ohne eine Immunparalyse zu erreichen. In einigen Fällen mag auch bei uns eine solche aufgetreten sein. Wir haben diese Versuche aber nicht als falsch negativ gewertet, weil wir einen Versuch erst dann als falsch negativ bezeichneten, wenn auch auf Zugabe eines sicheren Carcinomserums eine Kontraktion des Uterushornes nicht auftrat (also ein Serum, mit dem in einem anderen Fall eine Kontraktion einer immunisierten Tube ausgelöst worden war, jetzt keine Reaktion des Muskels bewirkte). In diesen Fällen nahmen wir eine ungenügende Immunisierung an und werteten den Versuch nicht.

Es blieben jetzt noch die Ergebnisse von WITTIG et al. zu besprechen. Im Einzelnen soll auf ihre Versuchsergebnisse hier nicht eingegangen werden, da diese auf Grund ihres besonderen Aufbaues nicht ohne weiteres mit den Versuchen MAKARI's zu vergleichen sind. Es sei aber ihre zusammenfassende Beurteilung zitiert: "Die SCHULTZ - DALE - Reaktion erscheint in der Modifikation von MAKARI zum Nachweis spezifischer Tumorantigene für klinische Belange noch mit einem zu hohen Unsicherheitsfaktor belastet, jedoch rechtfertigen die vorliegenden Versuchsergebnisse einen weiteren Ausbau der Methodik."

Zusammenfassend läßt sich über den Makaritest folgendes aussagen: Beobachtungen der Klinik und der tierexperimentellen Forschung berechtigen zu der Annahme, daß auch beim Krebs körpereigene Abwehrkräfte eine Rolle spielen.

Der Versuch MAKARI's, mit Hilfe der SCHULTZ - DALE - Methode Krebsantigene nachzuweisen und dies für die Diagnostik auszunutzen, darf danach als einigermaßen aussichtsreich gelten. Seine eigenen Ergebnisse und die einiger seiner Nachuntersucher scheinen diese Überlegungen zu bestätigen.

Auch in unseren eigenen Versuchen erhielten wir ein recht günstiges Ergebnis. Andererseits liegen aber auch widersprechende Versuchsergebnisse vor. Für einen Teil dieser Arbeiten wurde der Versuch gemacht, Fehlerquellen aufzuzeigen, die ein Mißlingen des Tests zur Folge hatten. Dabei muß man sich aber bewußt sein, daß durch die komplizierte und aufwendige Untersuchungstechnik eine Reihe Fehlerquellen gegeben sind, die der mit der Reaktion nicht Vertraute nur schwer ausschalten kann. Die größte Schwierigkeit liegt dabei darin, daß sowohl ein möglicherweise vorhandenes Krebsantigen als auch ein Krebsantikörper immer nur indirekt bewiesen werden, d. h. nur auf Grund des Reaktionsablaufes auf diese geschlossen werden kann. Eine genaue Vorstellung darüber, welcher Art ein solches Krebsantigen sein könnte, liegt noch nicht endgültig vor.

Auf Grund unserer Nachuntersuchung möchten wir annehmen, daß wir mit der von MAKARI angegebenen Untersuchungsmethode wohl eine tumorspezifische Reaktion von mit Krebs sensibilisierten Meerschweinchenhörnern gegenüber Serum von Krebskranken erhalten haben. Wir glauben jedoch nicht sicher aussagen zu können, inwieweit unspezifische Reaktionen die Treffsicherheit des Test beeinträchtigt haben. Aller Voraussicht nach wären unsere Ergebnisse auch durch weitere Versuche nicht mehr verbesserungsfähig. Aus all diesen Gründen sind wir der Ansicht, daß der Makaritest in seiner jetzigen Form für eine klinische Routinediagnostik nicht geeignet ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- BARUAH, B. D. Nature (Lond.) 181, 624 (1958)
- BERDEL, W., G. Nass und G. Wiedemann Int. Arch. Allergy 9, 200 (1956)
- BERDEL, W. Dtsch. med. Wschr. 82, 880 (1957)
- BAUER, K. H. Das Krebsproblem, Springer-Verlag, Göttingen (1949)
- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT und P. B. MEDAWAR Nature 178, 514 (1956)
- BÜCHNER, F. Allgemeine Pathologie, München (1959)
- BURROWS, D. Brit. med. J. 15, 368 (1956)
- BURROWS, D. Ann. N. Y. Acad. Sci. 101, 274 (1962)
- COULSON, E. J., SPIES, J. R., STEVENS, H. J. Immun. 46, 347 (1943)
- DALE, H. H. J. Pharmacol. 4, 167 (1913)
- DITTMER, F. Die immunbiologische Abwehr in der Krebsgenese, Ulm (1957)
- DUNN, J. E., GREENHOUSE, S. W. U. S. Pub. Health Serv. 9 (1951)
- DOMAGK, G. Handbuch der allg. Path., Band IV, Heidelberg (1956)
- DOMAGK, G. und Chr. HACKMANN Zschr. f. Krebsf. 42, 192 (1935)
- FINK, M. A., P. SMITH und ROTHLAUF, M. V. Proc. Soc. exp. Biol. 90, 590 (1955)
- FREUND, J. Am. J. of Clin. Path. 21, 645 (1951)
- GRACE, J. T., A. LEHOCZKY Surgery, 46, 238 (1959)
- HACKETT, E. und L. GARDONYI Brit. med. J. 1, 1785 (1960)

- HACKMANN, Chr. Dtsch. Med. Wschr. 4, 134 (1958)
- HACKMANN, Chr. Zschr. f. Krebsforsch. 48, 169 (1938)
- HACKMANN, Chr. Zschr. für Krebsforsch. 50, 353 (1940)
- HACKMANN, Chr. Zschr. für Krebsforsch. 54, 132 (1943)
- HAMPERL, H. Acta Un.int. Cancer 10, 154 (1954)
- HIRSZFELD, L.,
W. HALBER und
J. LASKOWSKY Klin. Wschr. 8, 1563 (1929)
- HIRSZFELD, L.,
W. HALBER und
J. LASKOWSKY Z. Imm. Forsch. 64, 81 (1929)
- HIRSZFELD, L.,
W. HALBER Klin. Wschr. 9, 342 (1930)
- HOEPKE, H. Dtsch. Med. Wschr. 6, 15 (1955)
- HOMBURGER, F. Cancer 3, 143 (1950)
- HUECK, E. Morphologische Pathologie, Leipzig (1955)
- LEHMANN-FACIUS, H. Zschr. Imm. Forsch. 82, 99 (1934)
- LEHMANN-FACIUS, H. Zschr. Imm. Forsch. 102, 175 (1942)
- LINKE, A. Die Früherkennung des Krebses, Stuttgart (1962)
- LUMSDEN, Th. Lancet 210, 383 (1925)
- LUMSDEN, Th. Lancet 211, 359 (1925)
- MAAS, H. und
H. SCHNIEWIND Klin. Wschr. 38, 1164 (1960)
- MAAS, H. Klin. Wschr. 41, 102 (1963)
- MAKARI, J. G. Brit. Med. J. 2, 1291 (1955)
- MAKARI, J. G. Brit. Med. J. 2, 358 (1958)
- MAKARI, J. G. Brit. Med. J. 2, 1178 (1959)
- MAKARI, J. G. Am. Geriat. Soc. 2, 167 (1963)
- MAKARI, J. G. Klin. Wschr. 41, 101 (1963)
- MANN, S. S. und
W. H. WELKER Cancer 29, 360 (1940)

- MAKARI, G.J. Ann. N.Y. Acad. Sci. 101, 274 (1962)
- McEWEN, B.A. Brit.Med.J. 2, 615 (1959)
- MURPHY, J.B. und E. STURM J. Exper.Med. 42, 696 (1925)
- MURPHY, J.B. und E. STURM Science 75, 540 (1932)
- MURPHY, J.B. und E. STURM Science 99, 303 (1944)
- OSWALD, W. Zschr.Imm.Forsch. 97, 219 (1940)
- RUDOLF, W. Med. Klinik 48, 971 (1953)
- SILBER, L.A. und N.W. NARZISSOW Vestnik Akad.Med.Nauk. S.S.S.R. 3, 36 (1948) russ.
- SILBER L.A. Ann. N.Y. Acad. Sci. 101, 264 (1962)
- SCHMIDT, H. Fortschritte der Serologie, 2. Aufl. Darmstadt 1955
- SCHMÄHL, D. und W. KRISCHKE Internist 4, 71 (1963)
- SCHULTZ, W.H. J. Pharmacol. 2, 549 (1910)
- SCHULTZ, W.H. J. Pharmacol. 2, 221 (1910)
- TRAPANI, I.L., J.S. GARVEY und D.H. CAMPBELL Science 127, 700 (1958)
- WITEBSKY, E. Klin.Wschr. 9, 58 (1930)
- WITEBSKY, E. Zschr.Imm.Forsch. 76, 82 (1932)
- WITTIG et. al. Acta biol. med. germ. 8, 274 (1962)

L E B E N S L A U F

Am 8. Juli 1935 wurde ich als 3. von 5 Kindern des Internisten Dr. med. Curt T r o m m e r und seiner Ehefrau Else geb. Hummel in Zwickau/Sachsen geboren. Im Herbst 1941 wurde ich eingeschult. Durch die End- und Nachkriegsereignisse von 1945 bis 1948 häufiger Schulwechsel. Seit Herbst 1948 besuchte ich das Marien-Gymnasium in Jever, wo ich Ostern 1957 meine Reifeprüfung ablegte. Anschließend Studium der Medizin in Göttingen (Physikum) und München. Am 6. Juli 1963 bestand ich in München meine ärztliche Prüfung. Meine Ausbildung als Medizinalassistent begann ich an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bogen/Donau. Inzwischen habe ich meine weitere Ausbildung an der inneren und an der gynaekologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Aurich-Sandhorst fortgesetzt. Nach meiner Approbation beabsichtige ich eine interne Fachausbildung zu machen.

